1944

Idiomuskulärer Wulst

und

Muskelstoffwechsel

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Günter Lohmeyer

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

Aus der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Bielefeld
(Prof. Dr. Wolf)

Idiomuskulärer Wulst
und
Muskelstoffwechsel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt im Februar 1944

von

Günter Lohmeyer aus Wehdem, Kreis Lübbecke.

Dekan:	Prof. Dr. R. Stich
Berichterstatter:	Prof. Dr. H. J. Wolf
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. R. Schoen

Meinen Eltern

——Idiomuskulärer Wulst und Muskelstoffwechsel

Wiewohl von altersher die ärztliche Kunst bei der Erkenntnis von Krankheiten bis zu den modernen Errungenschaften von Physik, Chemie und Technik sich in erster Linie darauf beschränken mußte, den Erscheinungen an der Oberfläche des menschlichen Körpers Sinn und Bedeutung abzugewinnen, um so bemerkenswerter ist, daß auch heute noch augenfällige Erscheinungen an der Oberfläche des menschlichen Körpers beobachtet werden, deren letzte Ursache oder Sinn noch nicht entdeckt worden ist.

In der reichhaltigen medizinischen Literatur tauchen erstmalig 1851 Berichte von R. Froriep (Schiff (16)) auf, der an Hand von Beispielen den Unterschied zwischen neuromuskulären und idiomuskulären Kontraktionen darlegt. 1856—1858 folgen dann Untersuchungen von Moleschott (Schiff (16)) und 1861 von L. Auerbach (Schiff). So war der idiomuskuläre Wulst in den 50er und 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts Gegenstand zahlreicher physiologischer Untersuchungen und ist dann immer mehr in den Hintergrund getreten. In den alten Handbüchern der Physiologie wird er von Hermann (Schiff) ausführlich berücksichtigt, in den neueren Lehrbüchern dagegen nur noch kurz erwähnt.

Brown-Séquard (Schiff) gibt an, daß der amerikanische Arzt Benett Dowler als der Entdecker dieser Kontraktion gerühmt werden müsse; in seiner Schrift "On the post mortem contractility", New York 1846, gibt er an, daß er den idiomuskulären Wulst bei Leichen schon gesehen habe. Er traf diese Erscheinung aber nur zwei Male als Kuriosum an und maß ihr keine physiologische Bedeutung zu.

In jüngerer Zeit (1921) berichtet Schrötter (17) über das Auftreten von idiomuskulären Wülsten nach mechanischer Reizung, die er im Weltkrieg als eine bei Fleckfieber besonders häufig auftretende Erscheinung beobachtete. 1916 erscheinen kurze Aufzeichnungen von Langley (10) über "Slow waves of contraction in muscle". Später kann auch von Stockert (Leitinger (12)) über idiomuskuläre Wülste bei Typhus exanthematicus berichten und Hoff (7) weist 1942 erneut auf die idiomuskuläre Wulstbildung als Symptom bei schweren Ruhrfällen hin, und zugleich wird von ihm auch erwähnt, daß diese Erscheinung ebenso bei verschiedensten mit Kachexie einhergehenden Erkrankungen sowie bei Hungerzuständen und bei Morbus Addisonii beobachtet werden könne, wobei er die Annahme ausspricht, daß tiefer greifende Störungen des Muskelstoffwechsels dabei eine Rolle spielen dürften.

Bei dem idiomuskulären Wulst handelt es sich um folgendes: Der normale lebensfrische Muskel reagiert prompt auf direkt oder indirekt zugeführten faradischen und galvanischen Strom mit einer Zuckung. Der Reiz, der im Muskel zu dieser Kontraktion führt, wird über Nervenfasern vermittelt, und die Bewegungsweise mag deshalb als neuromuskuläre Bewegung bezeichnet werden (Rein (15a)).

Dieser neuromuskulären Bewegung steht die idiomuskuläre Bewegung gegenüber. Entblößt man die Muskeln eines Säugetieres einige Zeit nach dem Tode, wenn die Nerven keine Reize mehr beantworten und die Muskeln nicht mehr zu Zuckungen zu veranlassen sind, und fährt mit dem Rücken des Messers über eine Strecke irgendeines Muskels hinweg, so erhebt sich die unmittelbar berührte Stelle langsam zu einem Wulste auf dem ruhigen Muskel. Der Wulst bleibt dann für einige Zeit sich gleich, um später wieder allmählich zu verschwinden. Die Wulstung nimmt die Form eines Ringes, eines Kreuzes an, je nach der Form, welche man der Reizung erteilt. Jeder mechanische Reiz: Stoß, Druck, Kratzen und so fort, ruft sie hervor. Auch die galvanische Reizung erzeugt diese Kontraktion, aber sie wird schwächer als eine mechanisch hervorgerufene und bleibt unter dem negativen Pol lokalisiert (Schiff).

Genau auf dieselbe Weise kontrahieren sich unter bestimmten Umständen auch noch lebendige Muskeln auf unmittelbaren lokalen Reiz. Streicht man bei einer Laparotomie mit einer Pinzette über den freiliegenden Magen, so wird ein idiomuskulärer Wulst deutlich, der etwas breiter als die örtliche Reizeinwirkung zu sein pflegt. Diese Fähigkeit der Muskeln, durch lokale Reize angeregt zu werden, bleibt auch erhalten, wenn durch Gifte, etwa Curare, die Nervenreizbarkeit gelähmt ist. Sie erhält sich bei Tieren bis zum Eintritt der Totenstarre. (Froriep-Schiff (16)). Hieraus ist klar ersichtlich, daß die idiomuskuläre Kontraktion von Nerven, auch von den kleinsten Ästen, die im Muskel verzweigt verlaufen, unabhängig ist, also als idiomuskulär zu bezeichnen ist.

An Patienten, die auf idiomuskuläre Wulstbildung ansprechen, kann diese gut durch raschen, kräftigen Schlag mit einem Perkussionshammer auf den M. pectoralis ausgelöst werden, wobei der Wulst besonders deutlich wird, wenn der Schlag die über eine Rippe verlaufenden Fasern trifft. Der Kontraktionswulst bleibt auch hier auf die Stelle der Einwirkung lokalisiert, ohne daß der übrige Muskel davon ergriffen wird. Es können weiterhin auch wurmförmige, träge Kontraktionen beobachtet werden, die beiderseits vom Wulst über den Muskel hinweglaufen. Sie sind bei reduziertem Unterhautfettgewebe besonders gut ausgeprägt. — Hoff (Leitinger (12)) gibt eine Methode zur Auslösung des idiomuskulären Wulstes am Oberarm an, die darin besteht, daß der schlaff herabhängende oder auf einer Unterlage ruhende Oberarm von außen her so mit Daumen und Zeigefinger umspannt wird, daß der Daumen ungefähr auf die Mitte des M. biceps zu liegen kommt. Das Daumenendglied wird leicht gebeugt und in die Biceps-Muskulatur eingedrückt. Dann wird unter Beibehaltung des Druckes eine rasche Drehbewegung der Hand in der Richtung von innen nach außen ausgeführt. Unmittelbar darauf kommt es zu einer von der Willkür des Patienten unabhängigen Kontraktion quer über den gedrückten Muskel, die oft mehrere Sekunden bestehen bleibt.

Wie jede normale über den Nerven hervorgerufene Muskelkontraktion zu einem Aktionsstrom im Muskel führt, wobei die Stelle der Erregung gegenüber der unerregten negativ zu sein pflegt, so zeigt auch der idiomuskuläre Wulst ein elektrisches Verhalten, und zwar ist die Potentialdifferenz von derselben Größe wie die Spannung, die ein oberflächlich verletzter Muskel liefert (Rein (15 b)).

Im ganzen geht das elektrische Verhalten dem mechanischen Verhalten parallel, Kontraktion und Negativität verschwinden gleichzeitig, außer bei lokalen Verletzungen. Auch wenn der betreffende Muskel abgekühlt wurde, nimmt die Rückbildung der Negativität etwas längere Zeit in Anspruch als die Rückbildung der mit dem Auge bemerkbaren Kontraktion. Wird die Potentialdifferenz in Form einer Kurve dargestellt, so ergibt sich eine Kurve mit steil ansteigendem und langsam absinkendem Schenkel (Ebbecke (4)).

Diese Beobachtung berechtigt zur Vermutung, in dem idiomuskulären Wulst eine regelrechte Muskelkontraktion zu sehen, wobei diese allerdings nicht den ganzen Muskel betrifft, sondern nur einen eng umschriebenen Bezirk, teils sogar nur einen Teil einer Muskelfibrille, falls es sich um einen quergestreiften Muskel handelt.

Obwohl viele Forschungen über die einzelnen chemischen Vorgänge bei der Kontraktion angestellt wurden, konnte bislang doch noch keine eindeutige Vorstellung gewonnen werden.

In neuerer Zeit wurden die chemischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion besonders von Lehnartz und Embden, Meyerhof und Lohmann (Lehnartz (11a)) untersucht. Bei jeder Tätigkeit des Muskels wird ein Teil der freigesetzten chemischen Energie in äußere Arbeit umgewandelt, ein Teil geht als Wärme verloren. Dabei hat sich herausgestellt,

daß die Wärmebildung in zwei voneinander getrennte Phasen zerfällt, eine initiale und eine verzögerte Wärmebildung. Die initiale Wärme deckt sich deutlich etwa mit der Dauer der Kontraktion, sie ist unter aeroben und anaeroben Versuchsbedingungen gleich groß, kann also nicht oxydativen Ursprungs sein. Die verzögerte Wärmebildung erfolgt dagegen erst in der auf die Tätigkeit folgenden Erholungsphase. Sie ist unter anaeroben Bedingungen nur ziemlich geringfügig, unter aeroben Bedingungen ist sie jedoch von gleicher Größenordnung wie die initiale Wärme oder übertrifft sie sogar.

Die Quelle der Muskelenergie wird in der Spaltung des Phosphokreatins in Kreatin und Phosphorsäure und in dem Zerfall der Adenosintriphosphorsäure in Adenylsäure und Phosphorsäure gesehen. Da diese Spaltungen reversible Vorgänge sind und da diese Reversion vollständig verläuft, so muß für den Wiederaufbau der zerfallenen Substanzen die gleiche Energiemenge zur Verfügung gestellt werden, wie bei ihrem Zerfall frei geworden ist. Wenn also die Spaltung eine exotherme Reaktion ist, so muß die Synthese ein endothermer Vorgang sein. So darf man wohl annehmen, daß die Milchsäurebildung, die im Verlaufe des Glykogenabbaus entsteht, durch ihre Exothermie die Energie für die Endothermie des Phosphokreatinwiederaufbaus bereitstellt, und weiter schließen, daß bei der Kontraktion die Phosphokreatinspaltung zeitlich der Milchsäurebildung vorangeht. Das verbindende Glied aller der verschiedenen Prozesse sind Phosphorsäureübertragungen, d. h. Abspaltung oder Anlagerung von Phosphorsäure, wobei dem Hormon der Nebennierenrinde eine wesentliche Bedeutung zukommt. Eine Spaltung von Phosphokreatin erfolgt nur dann, wenn Adenylsäure und Adenosintriphosphorsäure zugegen sind. Die enzymatische Aufspaltung der Kreatinphosphorsäure verläuft als gekoppelte Reaktion mit der gleichzeitigen Synthese von Adenosintriphosphorsäure aus Adenylsäure und der beim Zerfall des Phosphokreatins frei gewordenen Phosphorsäure. Danach muß der Phosphokreatinspaltung die Spaltung der Adenosintriphosphorsäure zeitlich vorangehen, wobei die Wirkung der Adenosintriphosphorsäure eine katalytische ist, d. h. geringe Mengen von Adenosintriphosphorsäure können große Mengen von Phosphokreatin umsetzen. Der Wiederaufbau erfolgt nach der Parnaßschen Reaktion, nach der sich die bei der Spaltung der von Phosphobrenztraubensäure frei werdende Phosphorsäure mit Adenylsäure zu Adenosintriphosphorsäure verbindet, die sich dann unter Spaltung mit Kreatin zu Kreatinphosphorsäure und Adenylsäure koppelt. Im weiteren Verlauf wird auch Hexosephosphorsäure gebildet, der Kohlehydratabbau eingeleitet. So wird im normalen Muskel die Spaltung der Adenosintriphosphorsäure, der zeitlich frühesten Reaktion bei der Kontraktion, alle übrigen chemischen Prozesse, die Spaltung des Phosphokreatins, seine Resynthese sowie die der Adenosintriphosphorsäure und der Zerfall des Glykogens zu Milchsäure unter intermediärer Phosphorylierung in Gang setzen

Der Kontraktionsvorgang vollzieht sich an einem Substrat von kolloidaler Natur, vermutlich an dem Eiweißkörper Myosin, so daß wahrscheinlich bei einer längerdauernden Tätigkeit Änderungen im Kolloidalzustand des Myosins sich ausbilden müssen. Ferner werden auch an denjenigen Kolloiden, an die die fermentativen Prozesse im Muskelstoffwechsel gebunden sind, Zustandsänderungen stattfinden müssen (Lehnartz (11b)). Embden und Jost konnten finden, daß eine Abnahme der Synthesefähigkeit infolge Alterung der Muskeleiweißkörper nicht nur beim allmählichen Absterben, sondern auch als Folge einer größeren Arbeitsleistung des Muskels eintritt. Nach Deuticke bewirken alle Umstände, die zu einer Herabminderung der Synthesefähigkeit führen, gleichzeitig auch eine Abnahme der Proteinlöslichkeit im Phosphatpuffer, und zwar gehen die Herabminderung der Synthesefähigkeit und die Abnahme der Proteinlöslichkeit einander völlig parallel. Auch schon kleine Muskeltätigkeiten führen zu einer Abnahme der Proteinlöslichkeit, deren Umfang dem Grade der Arbeitsleistung direkt

proportional ist, und dies scheint eine der wesentlichsten Ursachen der Muskelmüdigkeit zu sein (Lehnartz).

In einer Reihe von Versuchen konnte E. Ernst (5) beobachten, daß bei einer Muskelkontraktion infolge direkter oder indirekter Reize hin eine Ionen-Vermehrung im Muskel stattfindet. K- und PO_4-Ionen werden aus ihren Verbindungen frei. Bei einer Muskelumspülung mit Ringer-Lösung kann nach einiger Zeit im kontrahierten Muskel eine K- und PO_4-Abnahme festgestellt werden, die bei direkter Reizung höher ist als bei indirekter. Dies wird damit erklärt, daß die primäre physiologische Folge des Reizes bzw. der Erregung in dem Freiwerden von K- und PO_4-Ionen besteht, welche aber erst dann den Muskel verlassen können, wenn derselbe für sie permeabel geworden ist, was nur bei direkter Reizung, und zwar durch die schädigende Wirkung des elektrischen Stromes zustande kommt.

Weiter wurde von E. Ernst beobachtet, daß der Muskel sein K- und P-Gehalt viel mehr zurückzuhalten bestrebt ist als das Glykogen. Diese Versuchsergebnisse erscheinen selbstverständlich, wenn man die Lokalisation der besprochenen Substanzen ins Auge faßt. Während nämlich K und PO_4 in den anisotropen Fibrillen sich befinden, so ist der Sitz des Glykogens das Sarkoplasma; nach Arnold (Ernst) enthalten die Muskelfibrillen kein Glykogen. Damit stimmt überein, daß bei Hunger zunächst und vorwiegend das Sarkoplasma – der Sitz des Glykogens –, viel später erst die Fibrillen betroffen werden.

Die aktiven Stellen des sich verkürzenden Muskels werden von den anisotropen Fibrillenabschnitten dargestellt (Ernst). Die Verkürzungsorte enthalten also das K und PO_4, nicht aber das Glykogen, woraus sich die Folgerung von selbst ergibt, daß von den ersteren die Verkürzungssubstanzen repräsentiert werden. Dem Glykogen kommt eine kontraktorische Bedeutung also nicht zu. Dies findet auch darin seine Bestätigung, daß ein glykogenfreies Herz seine normale Tätigkeit weiter verrichtet. – K und PO_4 werden somit als „Verkürzungssubstanzen" angesehen (Ernst).

Über die Art, wie die zur Verkürzung führende Feinstrukturänderung in den Muskelfasern unter Einwirkung der aufgezählten chemischen Umsetzungen vor sich geht, kann man nur Vermutungen anstellen. Eine Reihe von Hypothesen fußt auf der Veränderung der Affinität der Eiweißkörper zum Wasser. Die Eiweißkörper sind Ampholyte; so können sie ihren Elektrolytcharakter z. B. beim plötzlichen Auftreten von Säuren oder Basen ändern. Solche Änderungen gehen dann meist mit einer Wasserverschiebung einher; sie scheint die eigentliche Ursache der Verkürzung zu sein (Lehnartz (15b)).

Nach einer anderen Hypothese von K. H. Meyer (Lehnartz) findet eine Umformung des Eiweißmoleküls statt, das Molekül geht aus einer gestreckten Kette in eine Spirale über.

Versucht man bei lebensfrischen Muskeln durch Beklopfen idiomuskuläre auszulösen, so findet man, daß manche Gesunde keine idiomuskuläre Wulstbildung erkennen lassen, andere dagegen in verschieden starkem Maße Wülste deutlich zeigen, bisweilen sogar mit wurmförmigen Kontraktionen.

In älteren Forschungen, wie von Schiff, wird der lokale Wulst mit der Dauerverkürzung des ganzen Muskels, wie etwa bei der Totenstarre, verglichen. Es sei bei einer von der Blutzufuhr abgeschnürten Extremität unmöglich, eine scharfe Grenze zu ziehen zwischen der Erstickungskontraktion, die durch Freigabe der Blutzufuhr rückgängig gemacht werden könne und der endgültigen Totenstarre. Ebenso sei es bei den lokalen Wulstbildungen, von denen sich einige rasch, andere langsam zurückbilden, während bei weiter fortschreitendem Absterben Wülste entstehen, die sich unvollkommen oder gar nicht zurückbilden. Außer der durch Sauerstoffmangel und Milchsäurebildung hervorgerufenen Totenstarre sind seither eine ganze Reihe von temporären, reversiblen Starrezuständen oder Dauerverkürzungen

genau untersucht, so die Chloroform- oder Ammoniakverkürzung, die thermische Verkürzung, die Säureverkürzung, die Kompressionsverkürzung (Ebbecke). Ganz dieselben Mittel sind es, die, örtlich auf einen bloßgelegten Muskel gebracht, einen idiomuskulären Wulst hervorbingen (Ebbecke).

Der Vergleich zwischen Wulstbildung und Dauerverkürzung läßt weiter erkennen, daß bei absterbenden Muskeln der Wulst noch erzeugt werden kann, ein elektrischer oder mechanischer Reiz vermag aber eine Zuckung nicht mehr zu erzielen. Die Erklärung dafür mag dahin gehen, daß es sich bei den totalen und partiellen Dauerverkürzungen um direkte Reizung sämtlicher sich verkürzender Muskelteilchen handelt, bei der Zuckung aber um einen von einem oder wenigen direkt gereizten Punkten fortgeleiteten Kontraktionsvorgang, bei dem der Erregungsvorgang von Teilchen zu Teilchen weitergegeben wird. Nun läßt sich ein künstlicher direkter Reiz beliebig stark machen; der physiologische Reiz dagegen, den jedes Teilchen auf sein Nachbarteilchen ausübt, hat schon nach dem Alles- oder Nichtsgesetz seine bestimmte Grenze und nimmt beim Absterben und anderen Schädigungen zugleich mit der Erregbarkeit an Stärke ab (Ebbecke).

Ob nun die lokale Reizung den Anstoß zu einer oder mehreren fortgeleiteten Kontraktionswellen gibt, oder ob sie, wie es bei den Menschen Regel zu sein pflegt, außer der Zuckung nur zu einem örtlich beschränkten Erfolg führt, hängt von mehreren Faktoren der Muskelsubstanz selbst ab. Wie Embden (Ebbecke) zeigt, werden am Muskel durch Arbeitsleistung, aber auch durch allerlei künstliche Eingriffe und Schädigungen, ja selbst schon durch den Reiz des Präparierens und leichten Eintrocknens oder durch eine zu keinerlei mechanischem Erfolg führende elektrische Durchströmung die Membranen durchlässiger, so daß der Muskel einen Teil seines Reservematerials, die Phosphorsäure, Glucose und wohl auch andere Substanzen verliert. Eine andere Folge ungünstiger Lebensbedingungen für den Muskel aber ist die schon sehr bald eintretende Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit, besonders bei den Restitutionsvorgängen, die sich sowohl mechanisch in der Verlangsamung der Erschlaffung, als auch chemisch in der Behinderung der von Meyerhof (Lehnartz) gezeigten Beseitigung und Rückwandlung der Milchsäure äußert. Dieser zweite Faktor kann unter Umständen dem ersten entgegenwirken, nämlich dann, wenn der Reiz langsam genug ansteigt und schon während seiner Einwirkung eine gewisse Restitution stattfindet, die den Gesamterfolg vermindert. Es sind demnach für Dauerverkürzung günstig langsamer Anstieg oder längere Dauer des Reizes und trägere Reaktion des Muskels (Ebbecke). Nach Schiff ist für die Ausbildung eines idiomuskulären Wulstes ein mechanischer Reiz weit wirksamer als ein starker elektrischer Reiz. Eine Parallele findet sich dazu beim degenerierten Muskel mit seinem typisch trägen wurmförmigen Zuckungsverlauf, bei dem die mechanische Erregbarkeit gesteigert, die faradische aber herabgesetzt ist. Dies tut sich in der Entartungsreaktion kund. Während, wie schon erwähnt, normalerweise der Muskel durch faradischen wie durch galvanischen Strom sowohl direkt als auch indirekt, d. h. von seinem Nerven aus, in gesetzmäßiger Weise erregbar ist, tritt eine Änderung ein, sobald eine Unterbrechung in der nervösen Erregbarkeit vorliegt. Auf faradischen Strom antwortet der Muskel normalerweise mit einer Kontraktion für die Zeit der Stromeinwirkung, wobei die Nutzzeit (Gildemeister (Rein)) bzw. die Chronaxie stets erreicht werden muß. Auf den galvanischen Strom reagiert der Muskel mit einer blitzartigen Zuckung, wobei die Kathodenschließungszuckung vor der Anodenschließungszuckung zu erscheinen pflegt (Landois-Rosemann). Nach Unterbrechung der nervösen Leitung zu einem Muskel tritt folgendes ein: Die Erregbarkeit des peripheren vom Zentrum abgetrennten, bzw. blockierten Nerven sinkt für beide Stromarten allmählich, um nach etwa zwei Wochen ganz zu erlöschen. Der zugehörige Muskel wird in der gleichen Zeit, aber nur für die kurzen

Stromstöße des faradischen Stromes unerregbar, während er auf den galvanischen Strom zunächst sogar übererregbar ist und dann im Verlauf von ein bis zwei Monaten seine Erregbarkeit immer mehr einbüßt. Es steigt aber nicht nur die Reizschwelle (Chronaxie), sondern es ändert sich auch die Qualität der Zuckung und das Zuckungsgesetz. Der gelähmte Muskel reagiert in diesem Zustand, den man den der kompletten Entartungsreaktion nennt, nicht mehr blitzartig, sondern wurmartig, träge. Die Anodenschließungszuckung erfolgt dabei vor der Kathodenschließungszuckung und die Kathodenöffnungszuckung kann leichter auslösbar sein als die Anodenöffnungszuckung (Hiller: Aßmann (1)).

Eine Erklärung für diese Beobachtungen gibt die von M. Fränkel (Ebbecke) aufgestellte Theorie: F. fand bei allerlei leicht veränderten Muskelzuständen die Wirksamkeit der langsameren Schließungsinduktionsschläge stark beeinträchtigt, wenn die steilen Öffnungsschläge noch gut wirken. Eine Membranlockerung, die nach der Nernstschen Theorie eine schnellere Ionenverschiebung erlaubt, Potentialausgleich, liegt diesem in seinem Zustand veränderten Muskel zugrunde. Denn wenn als Schwellenreiz eine Ionenstauung bestimmten Grades wirkt, für das Zustandekommen dieser Stauung aber halb durchlässige Membranen erforderlich sind, so wird bei gleicher Stromstärke, aber vermehrter Durchlässigkeit nur eine Konzentrationsänderung geringen Grades zustandekommen können. Diese Beeinträchtigung wird größer sein, wenn der Stromanstieg den durch die Membran hindurch stattfindenden Diffusionsvorgängen Zeit läßt, bei den Schließungsschlägen also größer als bei den Öffnungsschlägen. Doch sind beide Arten von Induktionsschlägen gegenüber galvanischen, mechanischen und chemischen Reizen außerordentlich kurz, und bei etwas weiter fortschreitender Muskelveränderung wird auch bei den elektrischen Reizen der Sachverhalt deutlich. Dann ist für faradische Reize und sehr kurze Stromstöße der Muskel unerregbar, für länger dauernde Ströme gut erregbar. Zeitreize wirken also auf degenerierten Muskel besser als auf den normalen. Denn bei den träg reagierenden degenerierten oder abgekühlten Muskeln ist die Nutzzeit verlängert, die Akkommodationszeit aber verzögert, so daß herabgesetzte Erregbarkeit doch kompensiert, wenn nicht gar überkompensiert wird (Ebbecke (7)).

Das Zustandekommen der langsamen Kontraktionswelle kann durch die Hermannsche Strömchentheorie und durch die schon oben erwähnte Membrantheorie erklärt werden, die beide zusammengehören.

Wird bei Messung der elektrischen Potentialdifferenzen an einem Muskel, der an einer Stelle verletzt ist, von der verletzten Stelle und von der Muskeloberfläche abgeleitet, so fließt, wie eingangs gezeigt, ein Strom. Die verletzte Stelle ist gegenüber der unverletzten negativ. Der fließende Strom ist der Verletzungsstrom oder Demarkationsstrom, weil er kontinuierlich fließt. Daraus folgt, daß eine elektrische Spannung zwischen Muskelfaserinnerem und Oberfläche unter normalen Verhältnissen immer besteht. Wird aber eine Stelle der Muskeloberfläche nur minimal gedrückt, so kann ein rasch wieder abklingender Verletzungsstrom beobachtet werden. Aber auch jede in Kontraktion befindliche Stelle ist gegenüber der ungereizten Stelle negativ (Rein).

Trifft ein Schlag ein normales frisches Muskelbündel, so wird schon bei geringer Reizstärke die Schwelle für die sehr rasch ablaufende Kontraktion der unmittelbar gerreizten Stelle erreicht sein. Der hierbei auftretende Strom wird von Stelle zu Stelle sehr rasch weitergeleitet, so daß es zu einer blitzartigen Zuckung über den ganzen Muskel kommt. Dieser fortgeleitete Strom ist der diphasige Aktionsstrom. Die Geschwindigkeit, mit der die Welle über den Muskel läuft, ist so rasch, daß der Muskel gleichzeitig in seiner ganzen Länge zu zucken scheint (Rein (15c)). Wirkt aber der Schlag oder der Druck weiter oder stärker ein, so bewirkt er eine tiefer greifende und länger

dauernde Membranlockerung, die sich an der Reizstelle in einer verstärkten Negativität und mit den damit verbundenen chemischen und mechanischen Folgen ausdrückt. Dabei hängt die Rückbildung einer Membranlockerung nicht nur von der Stärke des Reizes, sondern auch sehr vom Zustand der Lebensfrische des Muskels an der betroffenen Stelle ab. Im normalen Muskel sind für die Stromstärken der Aktionsschwelle die Höhen der Reizzeit und des Reizanstieges so klein, daß der verhältnismäßig langsam ansteigende lokale Strom, den die heftige mechanische Reizung bewirkte, sich nur einschleicht. So akkommodieren sich die benachbarten Muskelstellen an den lokalen Strom mit einer lokalen, sich nach den Seiten hin abgleichenden Dauererregung. Zu einer typischen schnellen Erregungswelle kommt es nicht. Wenn nun der Muskel weiter abgestorben oder degeneriert ist und eine Erregbarkeitsherabsetzung schon vorhanden ist, wird diese aber für flacher ansteigende und länger dauernde Reize kompensiert durch die mit der Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit verbundene Zunahme der Nutzzeit und Abnahme der Akkommodationsgeschwindigkeit. Dies hat zur Folge, daß nun außer dem ersten schwachen lokalen Strom, der den Anstoß zur Zuckung gibt, auch der spätere etwas stärkere und langsamer entstandene Strom nicht mehr einschleicht. Es entsteht auch hier ein Wulst und dieser wird dann zum Ausgangspunkt einer nachfolgenden Welle. Diese Welle hat aber einen ganz anderen Charakter als eine Zuckung. Die sekundäre Nachbarstelle akkommodiert sich, wird also negativ. Dieses wiederholt sich dann weiter peripherwärts, und da jedes Negativitätsein in diesem Falle mit einer Kontraktion verbunden ist, schreiten alle Kontraktionen in Form einer Welle wurmförmig zur Peripherie (Ebbecke).

Vor noch nicht allzu langer Zeit berichtete Hoff (Leitinger (12)) von „idiomuskulärer Wulstbildung als Symptom". Hoff nimmt an, daß die Ursache der idiomuskulären Wulstbildung eine Störung im Muskelstoffwechsel sei, die sich in einer erhöhten Kreatinausscheidung im Harn dartut. Dagegen sei Kreatinurie nicht unbedingt gleichbedeutend mit Neigung zu Bildung von idiomuskulären Wülsten. An Hand zahlreicher Versuche wurde die Theorie zu beweisen versucht. Bei fast allen Patienten mit idiomuskulärer Wulstbildung fand Hoff Kreatinurie von mehr als 100 mg täglich.

Wie oben schon aufgeführt, ist Kreatin in seiner Verbindung mit Phosphorsäure als Phosphagen im Muskel enthalten und eng mit den chemischen Vorgängen bei der Muskelkontraktion verknüpft. Der lebensfrische Muskel enthält in der Ruhe nur wenig freies Kreatin (Lehnartz).

Der Kreatingehalt des normalen Muskels hat eine bemerkenswerte Konstanz. Diese Konstanz ist anscheinend vom Funktionszustand der Muskeln abhängig. So zeigten Pekelharning und van Hoogenhuize, daß nach der Ischiadicusdurchschneidung beim Frosch innerhalb drei Tagen in den gelähmten Muskeln der Kreatingehalt abgenommen hat (Milhorat (14)). Riesser und Hamann fanden ebenfalls, daß eine Entnervung des Muskels bereits innerhalb weniger Tage zu einer Verminderung seines Kreatingehaltes führt. Ebenso ist auch die im Anschluß an die Entnervung einsetzende Degeneration des Muskelgewebes mit einer deutlichen Verminderung seines Kreatingehaltes verbunden (Brentano (3)).

Dagegen ändert sich der Kreatingehalt nur wenig im Hunger und er hängt nicht vom Eiweißgehalt der Kost ab. So wird sich der Muskel sein Kreatin selbst bilden und dies wirft die Frage nach der eigentlichen Muttersubstanz des Kreatins auf.

Sie ist bereits von zahlreichen Autoren untersucht worden, und es wurde bei diesen Untersuchungen eine ganze Reihe von Vorstufen des Kreatins angenommen. Bei den theoretischen Vorstellungen über die Herkunft des Kreatins hat besonders das Arginin eine große Rolle gespielt. Jedoch ist erst durch die Untersuchungen von Lehnartz und Jensen (Lehnartz)

der Beweis dafür erbracht worden, daß der quergestreifte Muskel in der Lage ist, Arginin in Kreatin umzuwandeln, wenn er in eine argininhaltige Lösung gebracht wird. Die Größe der Vermehrung ist vom herrschenden pH abhängig. Präformiertes Kreatinin wird in argininhaltiger Lösung nicht vermehrt. Das Optimum besteht bei einem pH von 6,6—7,0. Das pH wird mit Phosphatpuffern erzielt. Andere Puffer wie Veronal, Borat, Glykokoll führen zu keiner Kreatinvermehrung, dies wird durch eine Hemmung der Umwandlung von Arginin in Kreatin erklärt. Statt Arginin kann auch Argininphosphat genommen werden. Durch entsprechende Umrechnung auf den eigentlichen Arginingehalt ergibt sich die gleiche Kreatinvermehrung.

Neben dem Arginin sind schon seit längerer Zeit und von verschiedenen Autoren auch andere Eiweißbausteine als Vorstufen des Kreatins angesprochen worden. Das gilt z. B. für die Aminosäure Histidin. Das Histidin hat in seiner Konstitution mit dem Kreatinin größere Ähnlichkeit als mit dem Kreatin. Man kann das Kreatinin ebenso wie das Histidin als Imidazolabkömmling auffassen. Versuche von F. Menne (13) erbrachten jedoch den Beweis, daß der frische Muskel aus Histidin Kreatin bilden kann, und daß das pH-Optimum bei diesem Vorgang bei 7,07 liegt. Eine Beziehung zwischen der dem Muskelbrei zugesetzten Histidinmenge und ihrer Umwandlung in Kreatin besteht nicht, sondern das Verhältnis von 0,5 g Muskelbrei zu 20 mg Histindin bringt bereits eine optimale Ausbeute von Kreatin, wobei unter anaeroben Bedingungen mehr Kreatin gebildet wird als unter O_2-Durchblasung.

Als weitere Kreatinvorstufe wurde das Glykocyamin angesehen, über dessen Eignung als Kreatinvorstufe eine große Zahl von Untersuchungen ausgeführt worden sind. So fand Czernecki (Menne), daß nach Fütterung von Glykocyamin an Kaninchen im Harn der Versuchstiere reichlich Kreatinin ausgeschieden wurde und schloß daraus, daß der tierische Organismus Glykocyamin zu Kreatin umbauen kann. Jaffe und Dorner (Menne) fanden ähnliche Ergebnisse. In den genannten Arbeiten wurde vermutet, der Muskel sei der Sitz der Kreatinbildung. Dagegen nahmen Borsook und Bubnoff (Menne) an, daß der Hauptsitz für die Kreatin-Bildung aus Glykocyamin die Leber sei. Sie gaben zu Ringer-Lösung, in der sich Leberstücke befanden, gleichzeitig Glykocyamin und Methionin und fanden, daß der Kreatingehalt der Leber anstieg. Durch Versuche am Muskelbrei fand F. Menne einen Anstieg des Kreatingehaltes durch Glykocyamin bestätigt, wobei wiederum ein Optimum bei einem pH von 7,0 und im Phosphatpuffer erzielt wurde. Gleichzeitig konnte er auch durch Cholin, dagegen nicht durch Adenin und Glykokoll, einen Kreatinanstieg hervorrufen.

Anderes ergaben die Versuche von Gibson und Martin, Brand, Harris, Sandberg und Ringer (Milhorat). Sie fanden, daß nicht Arginin, sondern Glykokoll der wirksame Baustein des Kreatins sei. Denn argininreiches glykokollarmes Edestin erhöhte die Kreatinurie nicht im gleichen Maße wie glykokollreiche Gelatine, und auch Arginin vermochte allein keine Kreatinurie hervorzurufen, wohl dagegen Glykokoll. Auch versagten bei diesen Autoren Histidin, Alanin, Cystin, Glutaminsäure, dagegen konnten Beard und Barnes (Milhorat), die diese Versuche bei jungen Ratten fortsetzten, durch Fütterung großer Dosen der verschiedenen Aminosäuren dennoch den Kreatingehalt der Muskeln erhöhen. Bei ihnen waren außer Histidin, Alanin, Cystin, Glutaminsäure auch Tyrosin, Phenylalanin, Valin, Asparaginsäure, Cholin, Edestin, Casein, Glycocyamin wirksam.

Nach F. Menne ist für den Aufbau von Kreatin aus seinen Vorstufen ein im Muskel vorhandenes Fermentsystem notwendig. Das Ferment hat Proteidcharakter, das Apoferment kann aus der Muskulatur extrahiert werden, das Coferment geht in den Muskelsaft über. Das Apoferment ist im Muskeleiweißkörper Myosin zu suchen. Das Apoferment des atrophischen Muskels, ganz gleich, ob es im Muskelextrakt oder im Muskelrückstand

enthalten ist, ist nicht mehr durch das Coferment zum Kreatinaufbau aus den oben angeführten Aminosäuren zu aktivieren. Im atrophischen Muskel ist also das Myosin geschädigt, dagegen behält das Coferment seine Wirkung. Obwohl der atrophische Muskel kein Kreatin bilden kann, verfügt er über einen gewissen Kreatingehalt, der gegenüber gesunden Muskeln deutlich erniedrigt ist. Er hat somit die Fähigkeit, Kreatin, das offenbar an anderer Stelle, im gesunden Muskel, in anderen Organen des Körpers gebildet, festzuhalten. Dagegen fand F. Menne in einem Fall von Dystrophia myotonica im erkrankten Muskel fast normalen Kreatingehalt.

Der Muskel vermag aber außerdem zugeführtes Kreatin zu verwerten, wie schon Folin (Brentano (3)) 1904 gezeigt hat. Es erscheint nicht wieder im Harn, auch nicht sein Abbauprodukt, z. B. Harnstoff. Zufuhr von Kreatin vermehrt aber auch nicht den Kreatinbestand des Körpers, offenbar weil unter diesen Verhältnissen die endogene Bildung auf Kosten des exogen zugeführten eingeschränkt wird. Nur wenn sehr große Mengen Kreatin gefüttert werden, nimmt der Kreatingehalt der Muskeln anfangs etwas zu. Erst nachdem längere Zeit Kreatin in größerem Umfange gegeben ist, steigt auch die Kreatininausscheidung an, und diese Kreatininausscheidung hält wochenlang an, auch wenn die Kreatinzufuhr abgestoppt wird. Von außen zugeführtes Kreatin kann also vom Gesunden in seinem Ruhestoffwechsel verwertet werden und tritt offenbar für selbst gebildetes Kreatin ein. Dies erlaubt die Bezeichnung „Kreatintoleranz" des Stoffwechselgesunden (Brentano).

Bei jugendlichen Stoffwechselgesunden erfährt die Kreatintoleranz eine erhebliche Einschränkung (Beumer (2)), wie ja auch Jugendliche eine in ihrer Stärke wechselnde Kreatinurie aufweisen. Bei einer Kreatinurie Erwachsener infolge Myopathie ist gleichfalls die Kreatintoleranz herabgesetzt.

Es seien nun einige Hinweise auf das präformierte und das Gesamtkreatinin im Harn erlaubt. Kreatinin entsteht als Schlacke wohl fast vollständig in den Muskeln. Seine Menge ändert sich mit der Muskelmasse des Körpers, nicht mit der Tätigkeit und dem Tonus der Muskulatur. Im atrophischen Muskel ist anscheinend die Kreatinbildung gestört, denn hier nimmt die Kreatininausscheidung ab. Dafür tritt Kreatin im Harn auf. Kreatinurie findet sich auch physiologischerweise beim Säugling und Kind (Beumer). Sie verschwindet bei prämaturer Genitalentwicklung. Auch bei konsumierenden Krankheiten, im Fieber, Hunger, vor allem bei malignen Tumoren, Cachexien, Lebercirrhosen, schweren Tuberkulosen aller Organe, dekompensierten Herzklappenfehlern, Morbus Addisonii, Dysenterie, Fleckfieber, heftigem Erbrechen, vor allem aber auch bei Kohlehydratmangel in den Muskeln, schwerem Diabetes mellitus findet sich oft eine Kreatinurie, ohne jedoch grundsätzlich zu sein. Es scheint jedoch unwahrscheinlich, daß die Kreatinurie hier auf die gleiche Weise zustande kommt wie beim dystrophischen, atrophischen Muskel und beim Kind (Brentano).

Nach den zahlreichen Versuchen von Brentano ist bei allen Fällen von Kreatinurie eine erhebliche Glykogenabnahme in der Skelettmuskulatur zu finden und in dem Augenblick, wo eine Kreatinurie aufhört, ist wesentlich mehr Glykogen im Skelettmuskel vorhanden als auf der Höhe der Kreatinurie. Ferner konnte Brentano feststellen, daß der Parallelismus zwischen Kreatinurie und Glykogenschwund nur für den Muskel gilt, nicht aber für die Leber. — Da Kreatinurie eine sehr häufige Erscheinung ist, muß auch ein Zerfall des Muskelglykogens im Körper ein häufiges Ereignis sein. Es scheint also das Muskelglykogen doch viel labiler zu sein, als man anzunehmen geneigt ist. Daß eine erhebliche Abnahme des Muskelglykogens beim Diabetes, beim Morbus Basedowii oder im Hunger eintritt, erscheint eindeutig. Aber man wird infolge der gefundenen Kreatinurie bei anderen

Krankheiten auch bei diesen eine Glykogenolyse annehmen müssen. Das gilt z. B. für alle Formen des Eiweißzerfalls im Körper, besonders den Infekt; auch schon, wenn sie ohne Fieber und ohne jede Veränderung im Bluteiweiß, also etwa mit normaler Blutsenkung verlaufen. Hierher gehören die vielen Fälle von chronischer Cholecystitis, bei denen eine Kreatinurie besteht, von Pyelitis, Tonsillen- oder Nebenhöhlenerkrankungen. Ähnlich dürfte die fast immer bei Leukämie anzutreffende Kreatinurie zu deuten sein, gleichgültig, ob es sich um eine myeloische oder lymphatische Leukämie handelt, ob die Leukämie leukämisch oder aleukämisch, ob mit oder ohne Fieber verlaufend. Ferner kann man Kreatinurie sehr oft beim frischen Ulcus ventriculi oder duodeni finden. Auch bei Schwangerschaft kann fast immer eine Kreatinurie beobachtet werden. Hier hängt sie vermutlich mit dem Brunsthormon zusammen. – Das bei manchen Krankheiten so sehr im Vordergrund subjektiver Beschwerden stehende Gefühl der Muskelschlappheit geht häufig mit einer Kreatinurie parallel. Diese Beschwerden verschwinden in dem Augenblick, wenn durch entsprechende therapeutische Maßnahmen die Kreatinurie verschwindet.

Geht eine Glykogenolyse im Skelettmuskel mit einer Kreatinurie einher, so kann unter normalen Verhältnissen durch Traubenzuckerzufuhr eine Vermehrung des Muskelglykogens erzielt werden (B r e n t a n o). Anders ist dies bei Tieren, bei denen vorher durch Hunger, Thyroxin oder Adrenalin eine Kreatinurie erzeugt worden ist. Es läßt sich hier nur eine sehr geringfügige Glykogenbildung durch die Zuckerzufuhr erzielen. In erster Linie ist das Glykogenbildungsvermögen in der Muskulatur gestört, während in der Leber die Verarbeitung des Zuckers zu Glykogen nur um ein geringes der Normaltiere abweicht. Ebensowenig wie sich durch die Traubenzuckerzufuhr bei bestehender Kreatinurie ein wesentlicher Glykogenansatz erzielen läßt, ist auch die Kreatinausscheidung durch Zucker zu beeinflussen (B r e n t a n o). Auch durch gleichzeitige Insulin-Darreichung kann eine Änderung im Kreatinstoffwechsel nicht hervorgerufen werden. – Anders verhält es sich, wenn Stoffwechselgesunde mit größerer Menge Kreatin belastet werden. Bis etwa 2—3 g täglich können, wie oben erwähnt, vom Körper zurückgehalten werden. Bei gleichzeitiger Belastung mit Kreatin und Zucker verringert sich die im Urin abgegebene Kreatinmenge. So hat es den Anschein, als ob der Zucker bei Stoffwechselgesunden einen Einfluß auf die Kreatinverarbeitung im Körper ausübt, insbesondere wenn durch Insulin die Glykogenbildung noch gefördert wird. Es wird mehr Kreatin zurückgehalten. Bei bestehender Spontankreatinurie aber ist die Wirkung des Zuckers geringer oder sie fehlt überhaupt. Somit hat Kreatin einen Einfluß auf den Blutzucker, den es jedoch nicht reguliert, wie das Insulin, da Kreatin an verschiedenen Punkten angreift. Es bewirkt durch Glykogenaufbau im Muskel eine Zuckersenkung und durch Glykogenolyse in der Leber in verschieden starker Weise eine Blutzuckererhöhung (J a h n (8)).

Was nun auch immer bei den verschiedenen mit Kreatinurie und idiomuskulärer Wulstbildung einhergehenden Krankheiten die Ursache dieser sein mag, gilt es hier nun festzustellen, ob die von H o f f aufgestellte Theorie, daß beim Auftreten eines idiomuskulären Wulstes regelmäßig auch eine erhebliche Kreatinurie nachweisbar ist, bestätigt werden kann.

Dieses zu untersuchen wurden alle in einem begrenzten Zeitabschnitt zur stationären Behandlung kommenden Patienten auf idiomuskuläre Wulstbildung hin untersucht und wenn diese auszulösen waren, wurde weiter nach Kreatinurie gefahndet.

Methodik.

Die quantitative Bestimmung des präformierten Kreatinins und des Gesamtkreatinins erfolgte colorimetrisch mit dem Pulfrich-Stufenphotometer nach der von L i e b und Z a c h e r l angegebenen Methode in der 24-Stunden-Harnmenge.

Ausführung:

1. Kreatininbestimmung: Der zu untersuchende Harn muß frei von pathologischen Bestandteilen sein, besonders von Aceton, Acetessigsäure und größeren Mengen Eiweiß, da diese einen erhöhten Wert ergeben würden. Ferner ist es ratsam, den Harn zu zentrifugieren. Dann wird 1 ccm des klaren Harns in einen 100 ccm Meßkolben gebracht, worauf 20 ccm kalt gesättigte, reinste 1,2%ige Pikrinsäure und 1,5 ccm 10%ige Natronlauge zugefügt werden. Man schüttelt um und läßt 10 Minuten stehen. Danach wird mit destilliertem Wasser bis zur Marke aufgefüllt, umgeschüttelt und im Stufenphotometer unter Vorschaltung eines Filters (in diesem Falle S 53) bei geeigneter Schichtdicke, in der Regel 10 mm, die Absorption bestimmt. Die Ablesung hat innerhalb der nächsten 5 Minuten zu erfolgen, um einem Nachdunkeln aus dem Wege zu gehen. Durch Multiplikation des abgelesenen Wertes mit 260 mg% ergibt sich der Kreatiningehalt in 100 ccm Harn, der dann in der Tagesmenge bestimmt wird.
2. Kreatin wird indirekt durch Anhydrierung zu Kreatinin bestimmt, das nun gegenüber dem präformierten als Gesamtkreatinin bezeichnet wird.
   Gesamtkreatininbestimmung: In einem Erlenmeyer-Kolben werden 10 ccm Harn mit 5 ccm n-Salzsäure drei Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dieser Zeit filtriert man direkt in ein 25 ccm Meßkölbchen und füllt mit destilliertem Wasser bis zur Marke auf. 1 ccm dieser verdünnten Lösung pipettiert man in einen 100 ccm Meßkolben und behandelt dann weiter wie bei der Kreatininbestimmung. Der nun abgelesene Wert wird mit 650 bei 10 mm Schichtdicke, mit 325 bei 20 mm Schichtdicke multipliziert und dann die Differenz aus Gesamtkreatinin und präformiertem Kreatinin mit dem Faktor 1,17 multipliziert, entsprechend dem Verhältnis des Molekulargewichtes von Kreatin und Kreatinin. Der nun erhaltene Wert drückt in mg den Gehalt von Kreatin in 100 ccm Harn bzw. der Tagesmenge aus.

Untersuchungsergebnisse:

Es kamen 15 Fälle mit deutlicher idiomuskulärer Wulstbildung zur Untersuchung. Dabei blieben die Fälle unberücksichtigt, die nur sehr geringe idiomuskuläre Wülste bildeten. Die Tabelle 1 gibt die gefundenen Werte an präformiertem Kreatinin und Gesamtkreatinin sowie an Kreatin und die Stärke der idiomuskulären Wulstbildung an. Die Kreuzzahl soll letztes ausdrücken. Die 15 Patienten wurden ihrer Krankheit entsprechend wie alle anderen Patienten gleichen Leidens behandelt, ohne auf die idiomuskulären Wülste Rücksicht zu nehmen. Auch erhielten sie die normale Krankenkost; auf die doch verhältnismäßig geringe Zufuhr von Eiweiß in der Nahrung wurde kein Wert gelegt, denn die Versuche von Brand, Harris, Sandberg, Lasker (Milhorat) ergaben, daß die meisten Fälle der Kreatinurie auf Eiweißzufuhr oder der „Vorstufe" von Kreatin, dem Glykokoll kaum reagieren, außer den primären Muskelerkrankungen, die bei den hier aufgeführten Fällen aber nicht zur Beobachtung kamen. Die Versuche wurden später von Milhorat bestätigt.

Die Tabelle 1 läßt erkennen, daß zwar bei den meisten Fällen mit idiomuskulären Wülsten Kreatinurie besteht, nicht jedoch bei allen. Kreatinurie erscheint also wohl bei der idiomuskulären Wulstbildung nicht obligat zu sein. Auch ist der Grad der Kreatinurie recht verschieden und geht weder mit der Ausscheidung an präformiertem Kreatinin noch mit der Stärke der idiomuskulären Wulstbildung parallel. So kann die von Hoff aufgestellte Theorie, daß bei idiomuskulärer Wulstbildung eine meist recht beträchtliche Kreatinurie bestehe, nicht in vollem Maße bestätigt werden.

An Hand anderer Versuche an denselben Patienten sollte nun festgestellt werden, ob irgendeine Reaktion auf Glykokolldarreichung erfolgt. Es wurde Glykokoll verwendet im Hinblick auf die sehr guten Erfolge einer solchen Therapie bei Dystrophia musculorum progressiva. Nach den Versuchen von Milhorat setzt nach Eingabe von Glykokoll bald eine Steigerung der Kreatinurie ein, die auf eine Besserung des Bestandes an Kreatinphosphorsäure hinweist. Die Extrakreatinurie nimmt ganz langsam wieder ab trotz weiter bestehender Glykollzufuhr. Die später erfolgende Abnahme der Kreatininausscheidung bringt Milhorat mit der Einwirkung des Glykokolls auf die Muskeleiweißstoffe in Zusammenhang. Es könne nicht allein zum unmittelbaren Aufbau der Kreatinphosphorsäure als Betriebstoff verwendet, sondern auch mit seiner Hilfe die Eiweißstoffe der degenerierten Muskelfasern wieder aufgebaut werden. Diese Vermutung findet weitere Beachtung durch die Versuche und Beobachtungen von Brand, Harris, Sandberg und Lasker (Milhorat), wonach während der Glykokollperiode N zurückgehalten wird, die S-Ausscheidung sinkt und auch nach Absetzen von Glykokoll lange Zeit hindurch eine Sparwirkung auf N und S erhalten bleibt. Beim atrophisch-dystrophischen Muskel scheint demnach das Abklingen der Extrakreatinurie ein Ausdruck einer gesteigerten Funktionstüchtigkeit des vorhandenen Muskels gegenüber der Funktionstüchtigkeit vor der Glykokollreichung zu sein. — Morphologisch findet gleichfalls durch Glykokoll eine Veränderung am dystrophisch degenerierten Muskel statt (Milhorat). Während im normalen Muskel alle Faserbündel im allgemeinen gleich dick sind und nur ganz vereinzelt solche von geringerem Umfang vorkommen, finden sich bei der Dystrophie hypertrophische Bündel verschiedenster Grade, mit einer Vermehrung der Kerne. Glykokoll wirkt, wie auch histologische Befunde an Probeexcisionen ergaben, bis zu einem gewissen Grade wieder regenerierend.

Von diesen oben genannten Betrachtungen ausgehend, wurde acht Patienten mit deutlicher idiomuskulärer Wulstbildung an 7 Tagen täglich je 15 g Glykokoll per os gegeben und die Stärke der idiomuskulären Wulstbildung sowie die Ausscheidung an Kreatinin und Kreatin im Harn fortlaufend beobachtet. Die Tabelle 1 gibt die Ergebnisse wieder. Die Abnahme der Kreatinurie im Fall 1 ist möglicherweise auf eine erhebliche Kachexie zurückzuführen. Dagegen zeigte sich hier keine Parallelität zur idiomuskulären Wulstbildung. Sie blieb gleich groß. Bei den Fällen 4, 5 und 6 konnte dagegen eine recht beträchtliche Abnahme in der Stärke der Reaktion der idiomuskulären Wulstbildung neben einer verminderten Kreatinausscheidung beobachtet werden. Dieses wird aber wohl auf Besserung des Gesamtzustandes zurückgeführt werden können (dasselbe wurde auch von Leitinger (12) festgestellt). Dagegen wird die verminderte Reaktionsstärke bei Fall 5 auf eine erhebliche Atrophie der Skelettmuskulatur zurückgeführt, so daß die Wülste ohnehin nicht einwandfrei hätten ausgelöst werden können. Bei den übrigen Patienten konnten die idiomuskulären Wülste genau wie vor der Glykokollreichung erzeugt werden, so daß dem Glykokoll in der von uns angewandten Dosierung ein wesentlicher Einfluß auf die Stärke der Reaktion der idiomuskulären Wulstbildung wohl doch nicht zugesprochen werden kann. — Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die Frage zu klären, ob der Einfluß der Glykokollbehandlung auf die idiomuskuläre Wulstbildung von Dauer und Dosierung der Glykokollbehandlung abhängt. (Ich hatte keine Zeit mehr, diese Fragen experimentell zu klären.)

Wie eingangs schon erwähnt, können die idiomuskulären Wülste sehr oft bei Patienten mit erheblichem Wasserverlust etwa durch Erbrechen und Durchfälle hervorgerufen werden. Diese Beobachtung berechtigt die Vermutung, einer Störung im Wasserhaushalt oder Mineralstoffwechsel könne eine ursächliche Bedeutung der idiomuskulären Wulstbildung zukommen.

Hoff berichtet von sehr deutlichen idiomuskulären Wülsten bei Patienten mit Ruhr, die teils trotz Ödem, also einer Wasserretention, hätten erzeugt werden können.

Zur Klärung der Frage, ob es gelingt, durch lokale Änderung des Ionen-Milieus im Muskel die Neigung zur idiomuskulären Wulstbildung zu ändern, wurden schließlich bei einigen Patienten intramuskuläre Injektionen von Ringer-Lösung vorgenommen. Dabei war die Überlegung maßgebend, daß die Wulstbildung auf Änderung im Ionen-Milieu zurückzuführen sei (Wasserverlust?). Durch die Injektion von Ringer-Lösung müßte es gelingen, wenn auch nicht vollständig, so doch im weitesten Maße ein physiologischeres Verhältnis für begrenzte Zeit in den Mineralhaushalt des Muskels zu bringen. Zu diesem Zwecke wurden bei vier Patienten mit ausgesprochen deutlichen Wülsten in je einen M. biceps 10 ccm Ringer-Lösung injiziert. Dann wurde jeweils im Abstand von ¼ Stunde versucht, Wülste zu erzeugen, wobei der verschonte Biceps zum Vergleich diente. Bei allen Fällen konnten idiomuskuläre Wülste erst nach $^5/_4$, bei zwei erst nach $^6/_4$ Stunden erzeugt werden. Anfangs waren diese Wülste nur sehr undeutlich ausgebildet. Sie waren nur durch leichtes Überstreichen über die betreffende Hautstelle zu tasten und wurden im Verlaufe einer weiteren Stunde auch sichtbar, um nach etwa 3 Stunden in voriger Stärke ausgelöst werden zu können.

Diese zurückkehrende Stärke der idiomuskulären Wulstbildung scheint mit der Beseitigung der lokal angehäuften Ringer-Lösung parallel zu gehen. Eine Erklärung für das anfängliche Ausgelöschtsein des Wulstes mag in dem durch die Injektion der Ringer-Lösung geschaffenen physiologischeren Verhältnis des Mineralhaushaltes des Muskels gesehen werden. Einer Quellung des Gewebes wird nicht allein eine ursächliche Bedeutung zukommen; denn beim Ödem, welches zwar in der Hauptsache eine Flüssigkeitsstase im Unterhautfettgewebe ist, aber bei dem auch der Muskel in geringem Maße eine Schwellung erfährt, konnte Hoff wiederholt idiomuskuläre Wülste bei Ruhrfällen auslösen. So wird doch wohl einer Störung im Mineralgehalt des Skelettmuskels bei der Auslösung des idiomuskulären Wulstes eine Bedeutung mit beigemessen werden dürfen.

Dieses zu erhärten, müßte es gelingen, mit hyper- oder hypotonischen Lösungen eine Störung des Mineralhaushaltes im „normalen" Muskel, der keine idiomuskulären Wülste bildet, hervorzurufen. Derartige Versuche scheitern jedoch an der Gefahr, Nekrosen des Gewebes durch diese unphysiologischen Lösungen zu erzeugen.

Es wurden bei zwei Patienten 2 ccm Aqua dest. in den Biceps injiziert. Idiomuskuläre Wülste konnten jedoch bei diesen „Normalen" weder sofort noch bis 3 Stunden nach der Injektion beobachtet werden. Von der Injektion größerer Mengen wurde aus oben erwähnten Gründen Abstand genommen.

Zusammenfassung:

An 15 Patienten mit typischer idiomuskulärer Wulstbildung wird gezeigt: Idiomuskuläre Wülste kommen verhältnismäßig häufig vor, besonders in höheren Lebensabschnitten. Sie wurden einwandfrei bei 3 Fällen von malignen Tumoren, 2 Pneumonien, 1 Pylorusstenose, 1 Lues mit Hg-Toxikation, 2 Ulcera ventriculi, 1 Gastritis, 2 unspez. Diarrhoen, 1 Lebercirrhose, 1 Angina lacunaris, 1 Dupuytrenscher Kontraktur beobachtet.

In den meisten Fällen der idiomuskulären Wulstbildung ist eine Kreatinurie vorhanden, die jedoch von der Stärke der Reaktion der idiomuskulären Wulstbildung unabhängig ist.

Glykokollverabreichung in der von uns gewählten Dosierung hat auf die idiomuskuläre Wulstbildung keinen sicheren Einfluß. Sie führt zwar bei einigen Patienten zu einem deutlichen Rückgang der Wulstbildung, bei

anderen aber nicht.

Ringer-Lösung direkt in den Muskel injiziert vermag für eine kurze Zeitspanne die idiomuskuläre Wulstbildung zu unterbrechen, so daß eine Verschiebung im Mineralgehalt des Muskels mit als Ursache der idiomuskulären Wulstbildung angesehen werden kann.

Fälle mit idiomuskulären Wülsten.

Patient und Art der Erkrankung, Verlauf	Kreatinin präf. mg	Kreatinin gesamt mg	Kreatin mg	idiom. Wulst
1. M., 63 Jahre. Vor 3 Jahren an Hypernephrom operiert. Jetzt Metastasen: Querschnittsläsion, Einflußbehinderung (Mediastinum). Exitus. Erhebl. Kachexie.	955,5	1218,7	317,94	+++
7 Tage 15 g Glykokoll	292,5	292,5	0	+++
2. W., 46 Jahre. Pneumonie. Schlechte Lösung. Sonst allgemeines Wohlbefinden.	1072,5	1072,5	0	++
7 Tage 15 g Glykokoll	2223,0	2725,4	587,0	++
3. B., 40 Jahre	773,5	884,0	229,28	++
L III, Analfissuren, Hg-Stomatitis.	1040,0	1040,0	0	++
7 Tage 15 g Glykokoll	1004,0	1002,1	0	++
4. H., 72 Jahre.	858,0	1170,0	365,0	++
Pylorusstenose (spast. Art). Auf	769,6	762,1	0	++
Spasmolyt. gute Besserung, erhebliche Gewichtszunahme.	802,9	801,2	0	+
7 Tage 15 g Glykokoll	841,4	863,1	25,39	(+)
5. R., 43 Jahre. Tumorverdacht der Halswirbelsäule. Schmerzen und Parästhesien im rechten Arm., Völlige Kachexie.	411,0	819,0	477,36	+++
7 Tage 15 g Glykokoll	696,0	705,25	10,64	∅
6. D., 24 Jahre. Unspez. Diarrhoen wechselnder Stärke, sehr von der Art der Kost abhängig. Spricht gut auf Therapie an. Erhebliche Gewichtszunahme.	936,0	936,0	0	++
7 Tage 15 g Glykokoll	609,7	671,12	71,86	(+)
7. H., 41 Jahre.	1144,0	1170,0	30,42	+++
Ulcus ventriculi. 20 kg Gewichtsabnahme innerhalb 3 Monate.	1840,8	2301,0	538,43	+++
7 Tage 15 g Glykokoll	842,4	899,5	66,8	+++
8. S., 52 Jahre. Lebercirrhose.	364,0	386,4	26,2	++
7 Tage 15 g Glykokoll	625,1	819,0	109,86	++

Patient und Art der Erkrankung, Verlauf	Kreatinin präf. mg	Kreatinin gesamt mg	Kreatin mg	idiom. Wulst
9. P., 22 Jahre.	1103,8	1104,1	0	+
Angina lacunaris.	1090,4	1088,6	0	÷
10. R., 52 Jahre.				
Ulcus ventriculi et duodeni.	1072,5	1170,0	114,1	++
Sieht sehr schlecht aus. Erhebliche Gewichtsabnahme.	1077,57	1105,65	32,85	++
11. W., 45 Jahre.	1267,5	1287,3	23,16	+
Gastritis.	1287,0	1229,5	0	+
	1274,7	1293,4	21,88	+
12. B., 16 Jahre.	997,2	996,1	0	+
Dupuytrensche Contractur.	1001,1	1002,1	0	+
13. Sch., 46 Jahre.	1472,5	1461,3	0	+
Pneumonie.	1470,0	1470,0	0	+
14. E., 60 Jahre.				
Carcinoma ventriculi.	702,0	800,9	115,71	+++
15. J., 42 Jahre.				
Unspez. Diarrhoen.	1209,0	1272,5	74,29	+++

Die in der Tabelle angegebenen Werte für Kreatin erhält man durch Multiplikation der Differenz aus Gesamtkreatinin und präformiertem Kreatinin mit dem Faktor 1,17, entsprechend dem Verhältnis der Molekulargewichte von Kreatin und Kreatinin.

Literaturnachweis.

1. Aßmann, H.: Lehrb. der inner. Med. 5. Auflg., Berlin 1942, II., 537.
2. Beumer: Zeitschrift Kinderheilk. 1922, **31**, 236.
3. Brentano: Arch f. exper. Patholg. u. Pharm. **155**, 1; **155**, 21; **163**, 156.
4. Ebbecke: Skand. Arch. f. Physiol. **43**, 138 (1923), 7.
5. Ernst, E.: Pflügers Arch. **234**, 399 (1934).
   Ernst u. Fricker: Pflügers Arch. **234**, 700 (1934).
   Ernst u. Scheffer: Pflügers Arch. **220**, 672 (1928).
6. Fenn, W. O.: Handb. d. norm. u. pathol. Phys. Berlin 1925, VIII/1, 168.
7. Hoff, F.: Münch. med. W. 1942, II, 1040.
8. Jahn, D.: Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 121 (1935).
9. Landois-Rosemann: Lehrb. d. Pysiol. 20. Auflg., Berlin 1932, 466.
10. Langley, J. N.: Journ. of physiol. **50**, 404, 1916.
11. Lehnartz: Einf. i. d. chem. Physiol., 3. Auflg., Berlin 1939.
    a) 412.
    b) 419.
    Lehnartz u. Jensen: Hoppe-Seylers: Zeitschr. f. phys. Chem. **271**, 265 (1941).
12. Leitinger: Klin. Wochenschr. 1943, I, 356.
13. Menne: Hoppe-Seylers: Zeitschr. f. phys. Chem. **273**, 103 (1942); **273**, 269 (1942).
    Menne: Zeitschr. ges. exp. Med. **112**, 38 (1943).
14. Milhorat, A. T.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **174**, 487 (1933).
15. Rein: Einf. i. d. Physiol. d. Menschen, 3. Auflg., Berlin 1940.
    a) Seite 305.
    b) Seite 285.
    c) Seite 291
16. Schiff: Beiträge zur Physiologie, Lausanne 1894, II, 18.
17. Schrötter: Wien. med. Wochenschr. 1921, I, 349.

Lebenslauf.

Am 29. 5. 1919 wurde ich, Günter Lohmeyer, als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Lohmeyer und seiner Ehefrau Lina, geb. Aping, in Wehdem, Kreis Lübbecke, geboren. Nach Abschluß der Vorschule in Wehdem besuchte ich seit Ostern 1930 das Realgymnasium in Osnabrück, an dem ich im März 1938 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung des Arbeitsdienstes trat ich im Herbst 1938 in die Luftwaffe ein und konnte vom Herbst 1939 bis April 1940 (1. Trim. 1939 und 1. Trim. 1940) zum Medizinstudium an der Universität Leipzig kommandiert werden. Nach einem sechsmonatigen Truppendienst wurde ich im Oktober 1940 zum dienstlichen Studium zur Schülerkompanie (med.) der Luftwaffe in Göttingen versetzt, wo ich nach Abschluß meines 4. Semesters im März 1941 meine ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach einer weiteren Unterbrechung durch truppendienstlichen Einsatz konnte ich im W.-S. 1941/42 mit dem Studium der klinischen Fächer beginnen.

Gegenwärtig befinde ich mich im 9. Semester.

Am Schlusse meiner Arbeit habe ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. H. J. Wolf für die Überlassung des Themas, für Unterstützung und wertvolle Anregung bei der Ausarbeitung auch an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank zu sagen.